

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAÎTE DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international

14 JAN 2005

(43) Date de la publication internationale  
22 janvier 2004 (22.01.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 2004/006911 A2(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
A61K 31/375, A61P 25/02Valmante, Bâtiment G, 151, traverse Gouffonne, F-13009  
Marseille (FR). NORREEL, Jean-Chrétien [FR/FR]; 14,  
rue Negresko, F-13008 Marseille (FR).(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR2003/002236(74) Mandataires : BECKER, Philippe etc.; Cabinet Becker  
et Associes, 35, rue des Mathurins, F-75008 Paris (FR).

(22) Date de dépôt international : 15 juillet 2003 (15.07.2003)

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,  
SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,  
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
02/08966 16 juillet 2002 (16.07.2002) FR(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet  
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,  
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,  
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

## Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée  
dès réception de ce rapport

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(71) Déposants (pour tous les États désignés sauf US) : UNIVERSITE DE LA MEDITERRANEE [FR/FR]; Jardin du Pharo, 58, boulevard Charles Livon, F-13284 Marseille Cedex 07 (FR). INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE [FR/FR]; 101, rue de Tolbiac, F-75654 Paris Cedex 13 (FR). ASSOCIATION FRANCAISE CONTRE LES MYOPATHIES [FR/FR]; Institut de Myologie, 47-83, boulevard de l'Hôpital, F-75651 Paris Cedex 13 (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : FONTES, Michel [FR/FR]; 23, rue du Figuier, F-13710 Fuveau (FR). PASSAGE, Edith [FR/FR]; Résidence Ste Germaine, Bâtiment E, 17, boulevard Ste Germaine, F-13012 Marseille (FR). SANGEUDOLCE, Véronique [FR/FR]; Résidence

WO 2004/006911 A2

(54) Title: COMPOSITIONS INTENDED FOR THE TREATMENT OF PERIPHERAL NEUROPATHIES, PREPARATION THEREOF AND USES OF SAME

(54) Titre : COMPOSITIONS DESTINEES AU TRAITEMENT DES NEUROPATHIES PERIPHERIQUES, PREPARATION ET UTILISATIONS

(57) Abstract: The invention relates to the technical fields of biology, pharmacology and medicine and the inventive compositions are suitable for use, for example, in the human and animal health fields. More specifically, the invention relates to the use of a cAMP modulator in the preparation of compositions that are intended for the prevention or treatment of peripheral neuropathies. The invention further relates to tools and kits used to prepare the aforementioned compositions.

(57) Abrégé : La présente invention concerne les domaines techniques de la biologie, de la pharmacologie et de la médecine. Ses applications concernent notamment les domaines de la santé humaine et animale. Plus particulièrement, l'invention décrit l'utilisation d'un modulateur de l'AMPc dans la préparation de compositions destinées à la prévention ou au traitement des neuropathies périphériques. Elle porte par ailleurs sur des outils et kits pour la préparation des compositions évoquées ci-dessus.

## COMPOSITIONS DESTINEES AU TRAITEMENT DES NEUROPATHIES PERIPHERIQUES, PREPARATION ET UTILISATIONS

5

### Introduction et état de l'art

La présente invention se rapporte aux domaines techniques de la biologie, de la pharmacologie et de la médecine. Ses applications concernent 10 notamment les domaines de la santé humaine et animale. Plus particulièrement, l'invention décrit l'utilisation d'un modulateur de l'AMPc dans la préparation de compositions destinées à la prévention ou au traitement des neuropathies périphériques. Elle porte par ailleurs sur des outils et kits pour la préparation des compositions évoquées ci-dessus.

15

Sous le terme de maladies neuromusculaires, on regroupe toutes les affections qui atteignent les cellules et les fibres du système nerveux périphérique (atteinte neurogène), qui atteignent les muscles (atteinte myogène), ou enfin qui touchent la jonction entre les fibres nerveuses et les fibres 20 musculaires (maladie de la transmission neuromusculaire). Au sein des maladies neuromusculaires, on réserve le terme de neuropathies aux atteintes des fibres nerveuses aboutissant à la destruction des neurones.

Dans les atteintes neurogènes, on peut distinguer trois sous-groupes 25 selon le type fonctionnel de cellules ou fibres nerveuses atteintes :

- Les atteintes motrices pures, par exemple les amyotrophies spinales. Elles sont liées à des anomalies des neurones moteurs du système nerveux périphérique (SNP). Il existe aussi d'autres maladies neurogènes purement motrices, dans lesquelles les motoneurones sont indemnes, mais où ce sont les 30 fibres motrices des nerfs qui sont spécifiquement atteintes.
- Les atteintes sensitives pures concernent les fibres sensitives des nerfs du système nerveux périphérique.

- Les neuropathies sensori-motrices ou sensitivo-motrices atteignent les nerfs moteurs et sensitifs. Ces neuropathies sont de loin les plus fréquentes.

5 Les neuropathies sensitivo-motrices peuvent être d'origine non héréditaire ou au contraire d'origine héréditaire comme par exemple la maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT).

10 La maladie de CMT découverte en 1886 est la plus fréquente des neuropathies sensitivo-motrices héréditaires. On distingue plusieurs maladies de CMT : les types 1 et 2 sont le plus souvent autosomiques dominants mais peuvent également être hérités selon un mode autosomique récessif. Plus rarement, le type 1 peut se transmettre de façon dominante liée au chromosome X.

15 La maladie de CMT présente ainsi une grande hétérogénéité génétique, mais il a été démontré, en 1991, que la majorité des malades atteints de la forme CMT1A la plus fréquente (plus de la moitié des cas) présentaient une duplication de la région 17p11.2 [Lupski, 1991 #1] [Raeymaekers, 1991 #2], de taille invariante (1,5 Mb), qui comprend le gène codant pour la protéine de la myéline PMP22. Des mutations ponctuelles ayant été retrouvées chez de rares patients CMT1A 20 ne présentant pas cette duplication ont permis de démontrer que ce gène est la cause principale du phénotype CMT1A.

25 Le moment où apparaissent les premiers symptômes est très variable d'un patient à l'autre et pour chaque type de maladie de CMT. De même, la sévérité avec laquelle le gène responsable de la maladie s'exprime dépend de plusieurs facteurs. Ainsi, au sein d'une même famille, la sévérité de la maladie peut différer d'un individu à l'autre.

30 Plusieurs composants différents du système nerveux périphérique peuvent être atteints. Une classification de ces maladies a été proposée à partir des éléments atteints :

Les CMT de type 1 se caractérisent par des anomalies des gaines de myéline. Ces dernières sont souvent très fines et parfois totalement absentes. Le processus qui conduit à la perte de myéline s'appelle la démyélinisation. Quand la gaine de myéline est atteinte, la conduction saltatoire de l'influx nerveux ne 5 peut plus avoir lieu de façon correcte et la vitesse de conduction nerveuse diminue. Parfois, l'influx nerveux n'arrive plus du tout. Ceci se produit en particulier pour les axones les plus longs à savoir ceux qui atteignent les extrémités du corps (parties distales) et innervent les pieds et les mains. C'est pour cette raison que ces maladies de CMT se manifestent préférentiellement 10 dans les membres et en particulier à leurs extrémités.

Lorsqu'il y a démyélinisation, des processus de réparation de la gaine de myéline peuvent prendre place (remyélinisation). Ces phénomènes alternant de dé- et de remyélinisation peuvent causer la formation progressive de structures concentriques dont l'aspect évocateur au microscope les fait qualifier de bulbes 15 d'oignon. Dans les bulbes d'oignon, le nombre de cellules de Schwann entourant les axones est fortement augmenté, les fibres nerveuses deviennent donc hypertrophiques.

Pour les CMT de type 2, l'anomalie se trouve dans les axones eux- 20 mêmes. Le nombre d'axones diminuant (dégénérescence axonale), le nombre de fibres nerveuses diminue. Parfois, il y a une régénération des axones atteints. Ce phénomène est appelé bourgeonnement axonal.

Dans les CMT de type 1, les vitesses de conduction nerveuse sont 25 fortement ralenties. Dans les CMT de type 2, les anomalies des vitesses de conduction nerveuse sont mineures ou absentes.

L'âge d'apparition des symptômes pour les CMT de type 1 et 2 peut varier chez l'homme de la première à la sixième décennie de vie. La CMT de type 2 se 30 révélerait en moyenne plus tard que le type 1, rarement avant l'âge de 10 ans. Cependant, il est habituellement impossible de distinguer ces deux types de CMT sur les seuls symptômes cliniques.

Quel que soit l'âge, les anomalies vont d'abord concerter les parties du corps les plus distales à savoir les pieds (pieds creux) et les orteils. Si la maladie évolue, l'atteinte touchera les muscles de la partie antérieure et externe de la 5 jambe, provoquant leur atrophie (on parle notamment de « mollets de coq »), et parfois les muscles des mains. Dans ce dernier cas, les mouvements fins des doigts et la réalisation de gestes nécessitant à la fois force et précision, peuvent devenir difficiles. Dans certains cas, les muscles des cuisses, des épaules et du 10 dos pourront être touchés ultérieurement. Les patients peuvent assez souvent présenter un tremblement lié à l'excès de travail musculaire demandé à des muscles affaiblis par la maladie. Dans tous les cas, la maladie évolue lentement, de façon progressive sur des années, voire pas du tout. Quelle que soit la partie du corps qui est touchée, cette atteinte est toujours symétrique.

15 Comme pour la plupart des affections neuromusculaires, en particulier les affections héréditaires, la guérison de la CMT n'est actuellement pas possible et aucune thérapeutique curative n'a jusqu'ici été proposée, les patients ne bénéficiant que de traitements symptomatiques pour diminuer le plus possible les conséquences désagréables de la maladie. Parmi les médicaments 20 symptomatiques, les dérivés de la quinine sont utilisés contre les crampes musculaires. Lorsque les antalgiques usuels (Aspirine, Paracétamol, etc.) sont inefficaces, le traitement des douleurs est parfois amélioré par des médicaments tels que certains anti-dépresseurs ou anti-épileptiques. La chirurgie est également parfois envisagée pour corriger les déformations ostéo-articulaires 25 sources de douleurs et d'inconfort.

A côté des CMT 1 et 2, on distingue d'autres maladies héréditaires qui comportent des symptômes communs à ceux décrits pour la maladie de CMT, associés à d'autres anomalies. Il s'agit notamment des neuropathies héréditaires 30 avec hypersensibilité à la pression nerveuse, de la maladie de Refsum, de la maladie de Strümpell-Lorrain, de la rétinite pigmentaire, etc.

La présente invention propose pour la première fois des compositions et méthodes permettant de prévenir et de traiter les neuropathies périphériques, qu'elles soient d'origine héréditaire ou non. Ceci est permis de façon surprenante par l'administration de compositions comprenant au moins un modulateur de l'AMPc, tel que la vitamine C par exemple.

Les bienfaits de l'acide ascorbique ou vitamine C sont nombreux et son utilisation est largement recommandée dans le cadre de divers traitements thérapeutiques. Une partie des actions biologiques connues de la vitamine C est expliquée par son action anti-oxydante, qui aide à lutter contre les méfaits des radicaux libres. Elle participe aussi à la synthèse des neurotransmetteurs sécrétés par le cerveau et par les terminaisons nerveuses. Parmi ces derniers, on peut citer notamment les catécholamines qui interviennent dans les réactions de stress. La vitamine C est également nécessaire au développement et à la bonne santé des muscles et des os. Elle accélère les processus de cicatrisation, aide au fonctionnement du système immunitaire (d'où sa large utilisation anti-infectieuse), combat les réactions allergiques, intervient dans la synthèse d'hormones et dans l'absorption du fer. Elle joue un rôle dans la détoxification de l'organisme en stimulant la fabrication d'une enzyme, le cytochrome P450. Elle s'oppose en outre à l'action de composés cancérigènes que sont les nitrosamines. La vitamine C est par exemple utilisée pour favoriser la reconstitution du collagène, pour lutter contre les maladies bactériennes ou virales ou pour lutter contre les problèmes liés à l'athérosclérose, à l'hypertension, aux hémorroïdes ou au diabète. Elle est également utilisée comme régulateur de la digestion.

L'invention décrit à présent une nouvelle utilisation particulièrement avantageuse des modulateurs de l'AMPc et en particulier de la vitamine C dans le cadre de la préparation de compositions pharmaceutiques destinées à la prévention ou au traitement des neuropathies périphériques.

#### Description générale de l'invention

Le problème que la présente invention se propose de résoudre consiste à offrir aux patients atteints ou aux sujets présentant des risques de développer une neuropathie périphérique des compositions destinées à la prévention ou au 5 traitement desdites neuropathies.

Un premier aspect particulier de l'invention concerne ainsi l'utilisation d'un modulateur de l'AMPc dans le cadre de la préparation d'une composition destinée à la prévention ou au traitement des neuropathies périphériques. Un 10 exemple de modulateur particulièrement avantageux de l'AMPc dans le contexte de la présente invention est la vitamine C ainsi que tout dérivé de cette dernière. La vitamine C se comporte en effet comme un inhibiteur de l'AMPc. Un aspect particulièrement préféré de l'invention concerne ainsi l'utilisation d'un inhibiteur de l'AMPc dans le cadre de la préparation d'une composition destinée à la 15 prévention ou au traitement des neuropathies périphériques.

Un autre aspect de l'invention concerne une méthode de préparation d'une composition destinée au traitement des neuropathies périphériques caractérisée en ce que la composition comprend, à titre de principe actif, un 20 modulateur de l'AMPc, tel que l'acide ascorbique ou un dérivé de ce dernier assimilable par l'homme ou l'animal, en association avec un véhicule acceptable sur le plan pharmaceutique.

L'invention concerne également une méthode de traitement préventif ou 25 curatif des neuropathies périphériques, comprenant l'administration à un sujet atteint d'une telle pathologie ou présentant un risque d'en développer, d'une quantité efficace d'inhibiteur de l'AMPc et par exemple de vitamine C ou d'un dérivé de celle-ci.

30 L'invention concerne par ailleurs un kit destiné à la mise en œuvre d'une méthode selon l'invention.

Description détaillée de l'invention

La présente invention concerne ainsi l'utilisation d'un modulateur de l'AMPc et par exemple de la vitamine C ou d'un dérivé de cette dernière dans le 5 cadre de la préparation d'une composition destinée à la prévention ou au traitement des neuropathies périphériques.

Les neuropathies périphériques visées sont des neuropathies d'origine héréditaire ou non. Un objet particulier de l'invention concerne ainsi l'utilisation 10 d'un inhibiteur de l'AMPc, et notamment l'utilisation de la vitamine C, dans le cadre de la préparation d'une composition destinée à la prévention ou au traitement des neuropathies périphériques d'origine héréditaire. De préférence, la composition est destinée à la prévention ou au traitement des neuropathies périphériques démyélinisantes et en particulier de la maladie de Charcot-Marie- 15 Tooth. Il peut s'agir également de traiter de manière préventive ou curative des neuropathies héréditaires du type des neuropathies entraînant une hypersensibilité à la pression nerveuse, de la maladie de Refsum, de la maladie de Strümpell-Lorrain, de la rétinite pigmentaire, etc. Selon un autre mode préféré de réalisation de l'invention, la composition selon l'invention est destinée à la 20 prévention ou au traitement des neuropathies périphériques d'origine non héréditaire telles que les neuropathies provoquées par un traitement tel que l'hémodialyse, les neuropathies provoquées par le diabète, mais également les neuropathies telles que la polyradiculonévrite aiguë, la polyradiculonévrite chronique, la maladie de Gillan Barre, etc..

25

Sans vouloir se lier à une quelconque théorie concernant le mécanisme d'action de la vitamine C, les observations réalisées par les inventeurs dans le cadre de leurs travaux leur ont permis d'envisager différentes hypothèses. Les inventeurs ont récemment démontré que l'expression du gène PMP22 codant 30 pour une protéine de la gaine de myéline se trouve sous le contrôle direct de l'AMPc, par l'intermédiaire de la fixation de CREB sur deux sites du promoteur du gène, situés à 1,5 kb du site d'initiation de la transcription. En l'absence

d'AMPc, l'activité du promoteur minimal schwannien spécifique (300 pb) est inhibée. Le traitement à l'aide d'AMPc permet de lever cette inhibition et de restituer l'expression du promoteur minimal. L'une des hypothèses envisagées par les inventeurs était qu'une utilisation d'une quantité au contraire réduite d'AMPc pouvait diminuer l'activité de ce promoteur et ainsi diminuer la sur-expression de PMP22. Les inventeurs ont par ailleurs constaté que la sévérité du phénotype semblait dépendre du niveau de sur-expression, avec un effet de seuil. En effet, une sur-expression de 70 % ne semble pas pathogène alors qu'une sur-expression de 100% (patients CMT1A) semble l'être. Dans le cadre 10 de la présente invention, les inventeurs ont testé l'action de la vitamine C sur le pool endogène d'AMPc et ont constaté que la diminution de ce pool permettait de diminuer l'expression de PMP22, de manière à ce que son taux passe au dessous du seuil de pathogénicité. Cette hypothèse a pu être validée chez des animaux traités pendant 3 mois avec un inhibiteur de l'AMPc à savoir la vitamine 15 C et chez des animaux de la même fratrie auxquels avait été administré un placebo. Ces animaux ont été sacrifiés. Les nerfs sciatiques ont été prélevés, l'ARN extrait et le niveau d'expression testé en PCR temps réel, à l'aide d'amorces spécifiques du transcrit humain. Les résultats montrent que le niveau d'expression de PMP22 est diminué après le traitement par la vitamine C. Le 20 nerf sciatique des souris traitées contient ainsi 8 fois moins d'ARN messager de PMP22 que celui des souris placebo (cf. : matériels et méthodes).

L'invention concerne ainsi plus particulièrement l'utilisation d'un modulateur de l'AMPc et par exemple l'utilisation de la vitamine C ou d'un dérivé 25 de cette dernière pour la préparation d'une composition capable de réguler l'expression de l'AMPc et/ou l'expression de la protéine PMP22 constitutive de la gaine de myéline entourant les fibres nerveuses. Selon un mode préféré de réalisation de l'invention, la composition selon l'invention diminue l'expression de l'AMPc et/ou celle de la protéine PMP22 laquelle est généralement sur-exprimée 30 chez les sujets atteints de neuropathies périphériques, en particulier chez les sujets atteints de la maladie CMT1.

L'invention concerne par ailleurs une méthode de préparation d'une composition destinée au traitement des neuropathies périphériques caractérisée en ce que la composition comprend, à titre de substance active, un inhibiteur de l'AMPc, par exemple de l'acide ascorbique ou un dérivé de ce dernier assimilable par l'homme ou l'animal, en association avec un véhicule acceptable sur le plan pharmaceutique.

Dans le cadre des utilisations et méthodes décrites ci-dessus, la vitamine C est choisie dans le groupe comprenant la vitamine C naturelle, la vitamine C synthétique et un mélange de ces dernières. La vitamine C naturelle peut être extraite d'un produit naturel et notamment de produits tels que l'Acérola, la baie d'églantier, la goyave, le persil, le cassis, le kiwi, le fenouil, la papaye, le chou-fleur cru, le brocoli cuit, l'orange, le cresson, le choux-rouge, la pomme de terre, la mangue, les jus de citron et de pamplemousse, la groseille, la framboise, le fruit de la passion, la myrtille, etc. ou encore de produits enrichis artificiellement en vitamine C. Il est également possible d'utiliser un dérivé de la vitamine C tel que des esters de vitamine C ou des sels de vitamine C. En particulier, les esters de la vitamine C peuvent être des esters d'ose de l'acide ascorbique, tels que notamment les dérivés glycosylés, mannosylé, fructosylé, fucosylé, galactosylé, N-acétylglucosaminé, N-acétylmuramique de l'acide ascorbique et leurs mélanges et plus spécialement l'ascorbyl-2 glucoside ou 2-O-alpha-D glucopyranosyl de l'acide ascorbique ou encore le 6-O-beta-D galactopyranosyl de l'acide L-ascorbique. Ces derniers composés ainsi que leurs procédés de préparation sont en particulier décrits dans les documents EP-A-487404, EP-A-425066 et J05213736. Les esters de la vitamine C peuvent être des esters tels que l'ascorbyl palmitate ou le dipalmitate L-ascorbate. D'autres dérivés de la vitamine C utilisables dans le cadre de la présente invention peuvent être des sels métalliques d'acide ascorbique phosphorylés, tels que notamment les ascorbyl phosphates de métal alcalin, les ascorbyl phosphates de métal alcalino-terreux et les ascorbyl phosphates de métal de transition. On utilise avantageusement l'ascorbyl phosphate de magnésium. Il peut également s'agir d'ascorbyl sulfates.

L'invention concerne également une méthode telle que décrite ci-dessus caractérisée en ce que la composition est un complément alimentaire adapté à la consommation animale, de préférence à la consommation humaine.

5

L'invention concerne aussi une méthode de traitement préventif ou curatif des neuropathies périphériques, comprenant l'administration à un sujet atteint d'une telle pathologie ou présentant un risque d'en développer, d'une quantité efficace d'un inhibiteur de l'AMPc, par exemple de vitamine C ou d'un dérivé de celle-ci. Un avantage particulièrement intéressant de cette méthode de traitement est qu'elle peut faire intervenir comme principe actif une molécule, la vitamine C, peu coûteuse, facile à obtenir et utilisable immédiatement dans des essais cliniques de phase III.

15

Les compositions utilisées dans les méthodes selon l'invention comprennent en effet à titre de principe actif, un modulateur, de préférence un inhibiteur de l'AMPc, par exemple de l'acide ascorbique ou un dérivé de ce dernier en association avec un véhicule acceptable sur le plan pharmaceutique. Elles sont destinées à prévenir ou à traiter une neuropathie périphérique. Une telle composition peut être une composition pharmaceutique ou un complément alimentaire adapté à la consommation animale, de préférence à la consommation humaine. La composition selon l'invention comprend généralement entre 250 mg et 6 grammes d'acide ascorbique ou d'un dérivé de ce dernier, de préférence entre 500mg (ou 1g) et 6 grammes, encore plus préférentiellement entre 3 et 5 grammes.

30

La quantité de principe actif à administrer dans le traitement des neuropathies périphériques selon l'invention dépend bien évidemment de la nature et de la gravité de l'affection à traiter ainsi que du poids du malade. Néanmoins, les doses unitaires préférées comprendront généralement de 250 mg à 6 grammes de vitamine C, avantageusement de 1 à 6 grammes, encore plus préférentiellement de 3 à 5 grammes. Ces quantités n'excluent pas

l'absorption de quantités plus élevées de vitamine C ou de dérivés de la vitamine C. La vitamine C est en effet une molécule bien connue dont les effets secondaires, peu nombreux, sont également connus (la lithiase en particulier). La vitamine C est classiquement considérée comme favorisant la formation de

5 calculs rénaux (type oxalate) du fait de sa transformation en oxalate au cours de son catabolisme et du fait de l'acidification des urines. Des études de cohorte (« *The health effect of vitamin C supplementation* » : a review. Bendich et al., J Am Coll Nutr, 1995, 14, 124-136 ; « *No contribution of ascorbic acid to renal calcium oxalate stones.* » Gester H, Ann Nutr Metab, 1997, 41, 269-82;

10 « *Biomarkers for establishing a tolerable upper intake level of vitamin C.* » Johnston CS. Nutr Rev, 1999, 57, 71-7 ; CURHAN GC, WILLETT WC, RIMMEB et al, « *A prospective study of the intake of vitamins C and B6 and the risk of kidney stones in men.* » The Journal of Urology, 1996, vol 155: 1847-1851 ; CURHAN GC, WILLETT WC, SPEIZER FE et al, « *Intake of vitamins B6 and C and the risk of kidney stones in women.* » J.AM.Soc.Nephrol., 1999, 10: 840-845 ; GERSTER H, « *No contribution of ascorbic acid to renal calcium oxalate stones. Ann.Nutr.Metab.* », 1997, 41: 269-282) ont cependant montré que la prise quotidienne de doses allant jusqu'à 1500 mg de vitamine C n'augmente pas le risque de calcul rénal. Certaines publications font état d'administrations de doses très élevées par voie orale de l'ordre de 20 à 40

15 grammes sans qu'il n'ait pu être constaté d'effet particulier. La pharmacocinétique de l'acide ascorbique explique que la prise de fortes doses de ce principe actif n'augmente ni la toxicité, ni le risque de formation de calculs rénaux. En effet, l'absorption gastro-intestinale se fait par un transporteur Na<sup>+</sup> dépendant et est saturable. Pour 1 gramme de vitamine C, 75% est absorbé.

20 Pour 5 grammes, 20% est absorbé. De plus, la transformation métabolique de l'acide ascorbique en oxalate est un phénomène limité : 1% de l'acide ascorbique urinaire est métabolisé en oxalate (Campbell G.D., Steinberg M.H., Bower J.D., « *Ascorbic acid-induced hemolysis in G-6-PD deficiency* », Ann. Of inter. Med, 1975, 82(6), 810 ; Rees D.C., Kelsey H., Richards J.D.M., « *Acute*

25 *haemolysis induced by high dose ascorbic acid in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency* », Br. J. Med. ; 1993, 306, 841-2). Ainsi, des quantités

30

bien plus importantes que celles décrites précédemment peuvent être absorbées sans risque par l'homme ou l'animal.

Les doses unitaires seront normalement administrées une fois par semaine, mais on peut également envisager des administrations plus rapprochées dans le temps, par exemple tous les 2 à 3 jours ou 1 à 5 fois par jour. Dans ce cas, les doses unitaires comprennent typiquement 0,1 à 1 gramme de vitamine C. Les doses administrées peuvent correspondre, selon un mode préféré, à une administration d'environ 250 mg (ou environ 500mg) par jour pendant 6 jours suivie d'une administration de 5 grammes (deux comprimés de 2,5 grammes par exemple) (ou environ 3 ou 4g) le septième jour. L'utilisation de vitamine C dans le cadre du traitement des neuropathies périphériques est de préférence prolongée dans le temps. Cette administration se traduit généralement par des cures prolongées dans le temps qui peuvent être répétées durant la vie du patient. Il peut s'agir de cures de plusieurs mois, de préférence de deux mois à six mois, voire 18 mois. Dans les cas les plus sévères, cette prise de vitamine C peut se poursuivre pendant plusieurs années voire toute la vie du patient.

L'acide ascorbique ou ses dérivés peuvent être absorbés en dehors des repas (avant ou après) ou pendant ces derniers. L'administration d'une composition selon l'invention à base de vitamine C s'effectue préférablement par voie orale. Elle peut néanmoins également s'effectuer par voie entérale ou parentérale dans un véhicule approprié. La vitamine C se présente sous une forme (solide ou liquide) adaptée à une telle administration. La vitamine C est en effet une molécule sensible à la lumière et facilement oxydable en particulier en milieu aqueux. En revanche, dans un milieu anhydre, sa solubilité est considérablement réduite.

La vitamine C utilisée dans le cadre de la présente invention se présente avantageusement sous une forme solide. Lorsqu'il s'agit des sels de l'acide ascorbique, ces derniers sont administrés de préférence sous une forme soluble dans l'eau ou dans toute autre boisson. Des alcools compatibles avec l'eau tels que le propylène glycol, le polypropylène glycol et le glycérol ont été utilisés comme véhicules capables d'augmenter la stabilité de la vitamine C dans l'eau

[cf. brevet US n° 4,983,382 (Wilmott et Znaiden)] et peuvent également être utilisés dans le cadre de la présente invention.

La vitamine C peut ainsi se présenter sous forme de solutions aqueuses 5 contenant les doses unitaires indiquées précédemment, dans un véhicule de type alcool ou encore dans un véhicule isotonique ou stérile qui contient éventuellement des agents de dispersion et/ou des mouillants compatibles sur le plan pharmacologique. Il est également envisageable d'associer l'administration de la vitamine C avec d'autres composés capables de potentialiser son action, 10 tels que des dérivés ou des solutions tamponnées. Ces compositions sont conditionnées de manière appropriée (gélule, solution injectable, comprimé, etc.) pour permettre une administration orale, entérale ou encore une administration parentérale, par exemple une administration intraveineuse, intra-musculaire ou sous-cutanée, l'introduction dans un dispositif de perfusion intraveineuse ou à la 15 surface d'une membrane de dialyse, ou bien encore une administration par un système d'implant permettant la perfusion sous-cutanée.

On peut également administrer les composés selon l'invention par voie rectale ou bien percutanée. Dans ce cas, les formes unitaires d'administration sont préparées de manière conventionnelle selon les techniques classiques 20 connues de l'homme du métier, avec les excipients couramment utilisés dans ce domaine.

Quelle que soit la voie d'administration choisie, des compositions à base de vitamine C préférée selon l'invention se présentent sous une forme favorable 25 à la protection et à l'assimilation optimale du principe actif.

L'invention concerne par ailleurs des outils et kit destinés à la mise en œuvre de l'une ou l'autre des méthodes telles que décrites ci-dessus.

30 Les propriétés avantageuses de la vitamine C dans le traitement des neuropathies périphériques sont illustrées dans la section suivante par des

données pharmacologiques et des exemples qui doivent être considérés comme illustratifs et non limitatifs.

#### LEGENDES DES FIGURES

5

Figure 1 : Des mâles âgés de 2 mois et provenant de deux fratries ont été traités soit avec un placebo (4 animaux) soit avec de la vitamine C (6 animaux) pendant trois mois. Leurs performances au test du rotarod ont été estimées tous les mois (à 3 mois, 4 mois et 5 mois). L'écart type est représenté par la partie supérieure 10 grisée de chaque colonne.

10

Figure 2 : Une seconde série d'essais pré-cliniques désignés de manière identique à ceux de la première série (décrise dans la figure 1), a été réalisée. Les animaux ont été testés après un mois et deux mois de traitement en utilisant 15 le test de la poutre (plus le temps mis par l'animal à parcourir le trajet est long ou bien plus il effectue de glissements, moins ses capacités locomotrices sont performantes). Les animaux ont également été testés en utilisant le « grip test » qui mesure la force de traction nécessaire à appliquer afin que l'animal lâche la barre (plus elle est élevée plus l'animal est performant).

20

Figure 3 : Des animaux traités par la vitamine C pendant trois mois (369 et 380) ou traités par un placebo ont été sacrifiés. Le nerf sciatique a été prélevé et le pourcentage de fibres myélinisées a été estimé par examen histologique et apparaît sur la figure en ordonnée de même que les résultats d'un témoin non 25 transgénique (plus de 95% des fibres nerveuses périphériques sont myélinisées chez l'adulte).

#### MATERIELS ET METHODES

30

La maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) est la forme la plus fréquente des neuropathies périphériques héréditaires, affectant un individu sur 2500.

Afin de mieux comprendre la physiopathologie de cette maladie et de proposer des solutions thérapeutiques, un modèle murin de cette maladie a été construit en 1996 par transgénose d'un YAC humain contenant le gène PMP22 (Huxley et al., Human Molecular Genetics, 1996, Vol. 5, No. 5, 563-569).

5 L'exploration de ce modèle a montré sa pertinence par rapport à la maladie humaine (Huxley et al., Human Molecular Genetics, 1998, Vol. 7, No. 3, 449-458). L'action de la vitamine C a ainsi pu être testée sur ce dernier.

10 Un premier essai « ouvert » a été effectué, sans critère d'inclusion, en séparant simplement mâles et femelles afin de pouvoir déceler rapidement si un effet de correction phénotypique était visible. Le critère retenu comme test de la force musculaire était le test du rotarod, classiquement utilisé en pharmacologie. 16 femelles et 12 mâles transgéniques C22 ont ainsi été testés comme témoins sans traitement (résultats présentés dans le tableau I).

15

Tableau I :

	Animaux non traités		Animaux traités	
	Nombre d'animaux	Secondes Sur la barre	Nombre d'animaux	Secondes Sur la barre
Mâles	12	11.3 +/- 13	5	46 +/- 14
Femelles	16	25 +/- 8	12	45.7 +/- 10
Non Transgéniques	20	60		

12 femelles et 5 mâles C22 ont été traité avec la Vitamine C. Les résultats, exprimés en secondes, confirment que les mâles sont plus sévèrement atteints 20 (il existe même une mortalité précoce des mâles dans cette lignée, puisque tous les mâles meurent avant l'âge de 10 mois). D'autre part, il apparaît clairement qu'aussi bien les mâles que les femelles traités ont des performances au rotarod bien supérieures à celles des animaux non traités. La correction semble partielle, au moins dans cet essai, car les mâles, aussi bien que les femelles, se

retrouvent à un niveau de performance semblable et légèrement inférieur à celui des témoins.

Ces premiers résultats très encourageants ont conduit à effectuer une deuxième 5 série d'expériences, effectuées comme un essai clinique humain, à savoir en double aveugle (Vitamine C contre placebo).

Seuls les mâles (issus de deux fratries), puisque le degré de sévérité est sexe-spécifique, ont été inclus, la moitié étant traitée avec un placebo, l'autre moitié avec la vitamine C à raison d'1.12 mg administré par semaine en une seule fois.

10 Le fait de n'inclure que les mâles est très important car on sait qu'il existe, chez les patients, une grande variabilité de la sévérité de l'atteinte d'un sexe à l'autre, variabilité qui se retrouve également chez les modèles animaux utilisés, chez lesquels semble exister un gène modificateur majeur ayant un impact sur la myélinisation. Le «fond génétique» semble ainsi jouer un grand rôle sur la 15 sévérité du phénotype. Il était donc légitime de travailler sur des individus issus d'une même fratrie.

Les animaux ont été traités à partir de l'âge de deux mois (le phénotype pathologie locomotrice apparaissant vers l'âge d'un mois), à raison d'un gavage 20 correspondant à l'administration d'1,12 mg par semaine, soit avec la Vitamine C soit avec le placebo. Les animaux ont ensuite été étudiés à l'aide du test au Rotarod. L'essai a duré trois mois (soit de l'âge de deux mois à l'âge de cinq mois pour les animaux). Les résultats sont présentés dans la Figure 1.

25 Ces résultats montrent que le premier mois de traitement n'est pas très efficace, même si la décroissance des performances au rotarod est moins importante pour les animaux traités que pour les témoins. Une amélioration spectaculaire est en revanche constatée dès le deuxième mois de traitement ; les animaux traités restant près de 50 secondes sur la barre, alors que les animaux non 30 traités n'arrivent pas à tenir du tout (des fratries au phénotype sévère avaient été sélectionnées). Les performances des animaux s'améliorent encore davantage au troisième mois.

Devant ces résultats spectaculaires, le traitement des animaux avec de la vitamine C a été maintenu et leurs performances ont été suivies. Ces dernières ont continué à s'améliorer, même en tenant compte du vieillissement des 5 animaux. De plus, les animaux non sacrifiés (voir ci-dessous), âgés de 24 mois, ne sont pas morts, montrant ainsi une correction du phénotype létalité mâle.

Afin de confirmer ces résultats, et d'affiner le mécanisme de la correction phénotypique, un troisième essai a été réalisé. Deux tests ont été mis en 10 œuvre : un test de posture (traversée d'une poutre de plus en plus fine) et un test de force musculaire, le "grip test". Les résultats sur deux mois de traitement sont présentés dans la Figure 2. Il apparaît clairement que les performances à la traversée de la poutre se dégradent au premier mois, mais s'améliorent au deuxième, confirmant tout à fait les tests au rotarod. Quant au "grip test", il 15 montre également une amélioration à partir du deuxième mois de traitement. Ce test représente une bonne mesure de la force musculaire. Les résultats confirment donc que le traitement à la vitamine C permet une récupération de la force musculaire, probablement par réacquisition de muscles fonctionnels.

20 Afin d'apporter des données sur le mécanisme de cette correction phénotypique, l'aspect anatomo-pathologique des nerfs des animaux traités a été examiné. Pour cela, un certain nombre d'animaux traités ont été sacrifiés, et une analyse histologique effectuée. Le pourcentage de fibres nerveuses myélinisées augmente avec le traitement (Figure 3). Il est de 95% pour les animaux non 25 transgéniques, de 20/30% pour les souris C22 non traitées et de 70% pour les animaux traités. Le traitement réactive donc la myélinisation, inhibée par la sur-expression de PMP22.

#### Mécanisme moléculaire de la correction :

30 L'expression du gène PMP22 se trouve sous le contrôle direct de l'AMPc, par l'intermédiaire de la fixation de CREB sur deux sites du promoteur du gène,

situés à 1;5 kb du site d'initiation de la transcription. En l'absence d'AMPc, l'activité du promoteur minimal schwannien spécifique (300 pb) est inhibée. Le traitement à l'aide d'AMPc permet de lever cette inhibition et de restituer l'expression du promoteur minimal. L'une des hypothèses envisagées était 5 qu'une utilisation d'une quantité au contraire réduite d'AMPc pouvait diminuer l'activité de ce promoteur et ainsi diminuer la sur-expression de PMP22. La sévérité du phénotype semblait par ailleurs dépendre du niveau de sur-expression, avec un effet de seuil. En effet, une sur-expression de 70 % ne semble pas pathogène alors qu'une sur-expression de 100% (patients CMT1A) 10 semble l'être. Dans le cadre de la présente invention, les inventeurs ont testé l'action de la vitamine C sur le pool endogène d'AMPc et ont constaté que la diminution de ce pool permettait de diminuer l'expression de PMP22, de manière à ce que son taux passe au dessous du seuil de pathogénicité. Afin de tester cette hypothèse des animaux traités pendant 3 mois avec de la vitamine C et 15 des animaux de la même fratrie auxquels avait été administré un placebo ont été sacrifiés. Les nerfs sciatiques ont été prélevés, l'ARN a été extrait et le niveau d'expression testé en PCR temps réel à l'aide d'amorces spécifiques du transcrit humain. Les résultats montrent que le niveau d'expression de PMP22 est diminué après le traitement par la vitamine C. Le nerf sciatique des souris non 20 traitées contient huit fois moins d'ARN messager de PMP22 que celui des souris placebo, l'ARN 18S étant utilisé comme témoin.

La vitamine C corrige ainsi, au moins partiellement, la pathologie locomotrice de souris CMT, probablement en diminuant le niveau d'expression de PMP22. La 25 vitamine C, étant par ailleurs bien connue, sa pharmacodynamique et sa toxicité (faible) ayant été étudiées depuis longtemps, des essais cliniques de phase III impliquant cette molécule peuvent être envisagés de manière à répondre à l'attente d'un traitement qu'experimentent de nombreux patients atteints par cette pathologie.

30

EXAMPLE 1 :

Un comprimé effervescent sécable contient environ :

INGREDIENTS	FORMULE UNITAIRE (mg)		
Acide ascorbique	250	1000	5000
Acide citrique	300	1200	6000
Bicarbonate de sodium	150	600	3000
Carbonate de sodium anhydre	50	200	1000
Citrate de sodium	1	4	20
Edulcorant	5	20	100
Arôme	20	80	400
Agent colorant	10	40	200
Eau purifiée	qs	qs	qs

5

EXEMPLE 2 :

Une solution injectable contient environ :

INGREDIENTS	FORMULE UNITAIRE (mg)
Acide ascorbique	500
Phosphate monosodique dihydraté	qs pH = 6.0
Acide chlorhydrique	qs pH = 6.0
Eau p préj inj	qs 5 ml

## REVENDICATIONS

1. Utilisation d'un modulateur de l'AMPc dans le cadre de la préparation d'une composition destinée à la prévention ou au traitement des neuropathies périphériques.  
5
2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que la composition est destinée à la prévention ou au traitement des neuropathies périphériques démyélinisantes.  
10
3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que le modulateur de l'AMPc est de préférence un inhibiteur dudit AMPc.  
15
4. Utilisation selon la revendication 1, 2 ou 3, caractérisée en ce que l'inhibiteur de l'AMPc est la vitamine C ou un dérivé de cette dernière.  
20
5. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que la composition est destinée à la prévention ou au traitement des neuropathies périphériques d'origine héréditaire.  
25
6. Utilisation selon la revendication 5, caractérisée en ce que la composition est destinée à la prévention ou au traitement de la maladie de Charcot-Marie-Tooth.  
30
7. Utilisation selon la revendication 6, caractérisée en ce que la maladie de Charcot-Marie-Tooth correspond au type 1 (CMT1) de ladite maladie.
8. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que la composition est destinée à la prévention ou au traitement des neuropathies périphériques d'origine non héréditaire.

9. Utilisation selon l'une des revendications 4 à 8, caractérisée en ce que la vitamine C est choisie dans le groupe comprenant la vitamine C naturelle, la vitamine C synthétique et un mélange de ces dernières.
- 5 10. Utilisation selon l'une des revendications 4 à 9, caractérisée en ce que le dérivé de la vitamine C est choisi parmi les esters et les sels de la vitamine C.
- 10 11. Utilisation selon la revendication 10, caractérisée en ce que le dérivé est choisi parmi l'ascorbyl palmitate, le dipalmitate L-ascorbate et leur mélange ou parmi les dérivés glycosylés, mannosylé, fructosylé, fucosylé, galactosylé, N-acétylglucosaminé, N-acétylmuramique de l'acide ascorbique et leurs mélanges, de préférence l'ascorbyl-2 glucoside, le 2-O-alpha-D glucopyranosyl de l'acide ascorbique ou le 6-O-beta-D galactopyranosyl de l'acide L-ascorbique.
- 15 12. Utilisation selon la revendication 10, caractérisée en ce que le dérivé est choisi parmi les sels métalliques d'acide ascorbique phosphorylés, notamment les ascorbyl phosphates de métal alcalin, les ascorbyl phosphates de métal alcalino-terreux et les ascorbyl phosphates de métal de transition, de préférence l'ascorbyl phosphate de magnésium ou encore les ascorbyl sulfates.
- 20 13. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la composition régule l'expression de l'AMPc.
- 25 14. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la composition diminue l'expression de l'AMPc.
- 30 15. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la composition régule l'expression de la protéine PMP22.

16. Utilisation selon la revendication 15, caractérisée en ce que la composition diminue l'expression de la protéine PMP22.

5 17. Méthode de préparation d'une composition destinée au traitement des neuropathies périphériques caractérisée en ce que la composition comprend à titre de substance active un modulateur de l'AMPc assimilable par l'homme ou l'animal, en association avec un véhicule acceptable sur le plan pharmaceutique.

10 18. Méthode selon la revendication 17, caractérisée en ce que le modulateur de l'AMPc est un inhibiteur dudit AMPc.

15 19. Méthode selon la revendication 18, caractérisée en ce que l'inhibiteur de l'AMPc est l'acide ascorbique ou un dérivé de ce dernier assimilable par l'homme ou l'animal.

20 20. Méthode selon la revendication 19, caractérisée en ce que la vitamine C est choisie dans le groupe comprenant la vitamine C naturelle, la vitamine C synthétique et un mélange de ces dernières.

21. Méthode selon la revendication 20, caractérisée en ce que composition comprend 250 milligrammes à 6 grammes de vitamine C ou d'un dérivé de la vitamine C.

25 22. Kit destiné à la mise en œuvre d'une méthode selon l'une des revendications 17 à 21.

1/3

**Performances des souris au Rotarod (16 tours/minute)**  
(moyenne  $\pm$  écart-type)

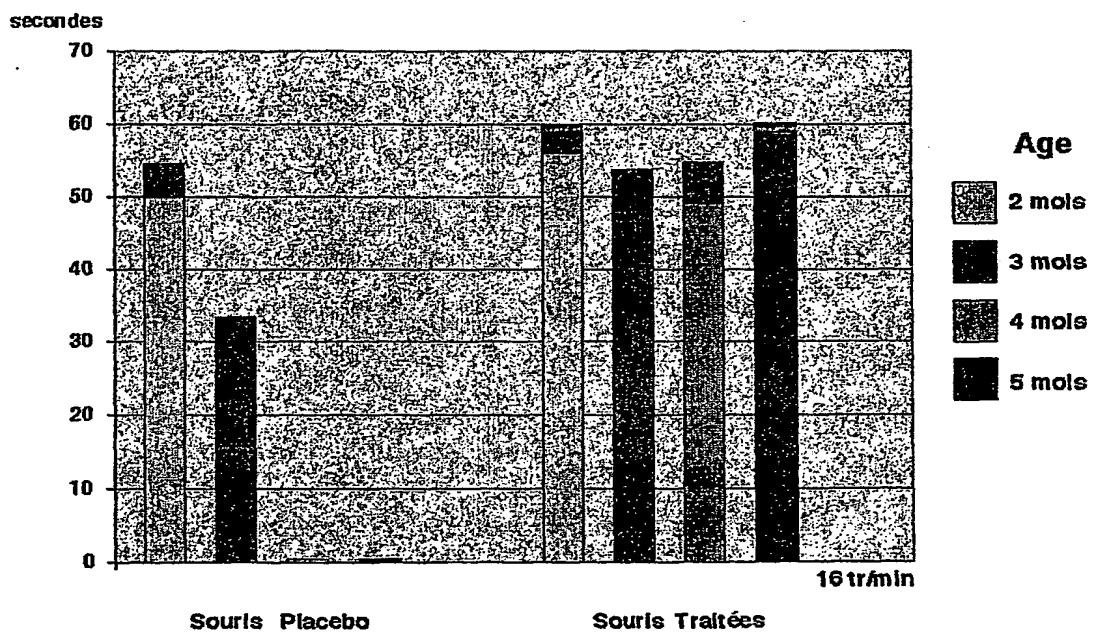


Figure 1

2/3

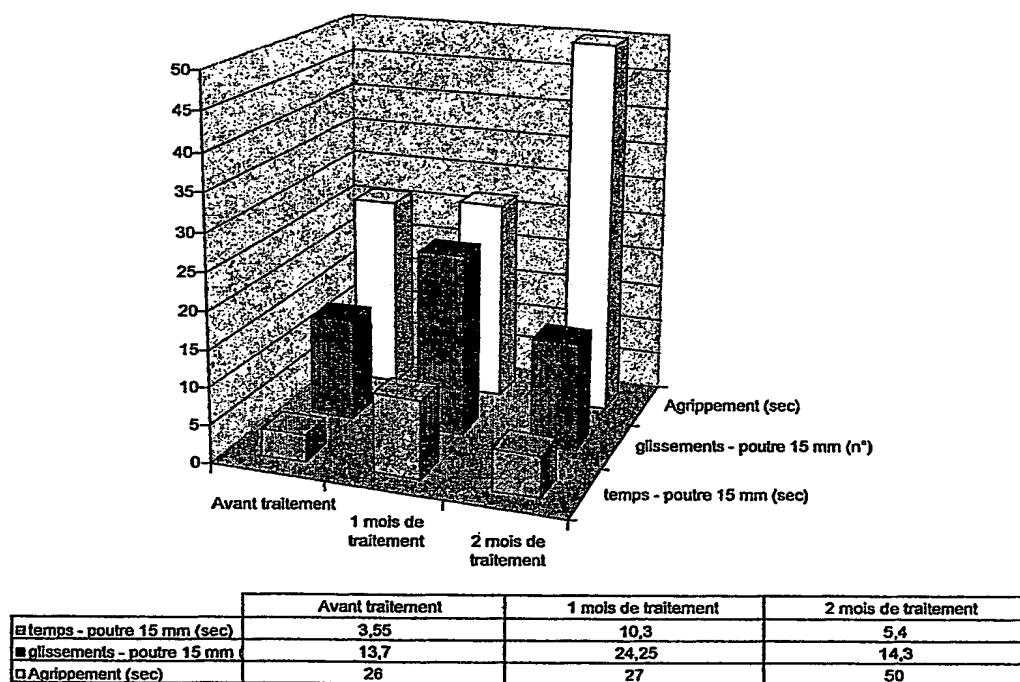


Figure 2

3/3

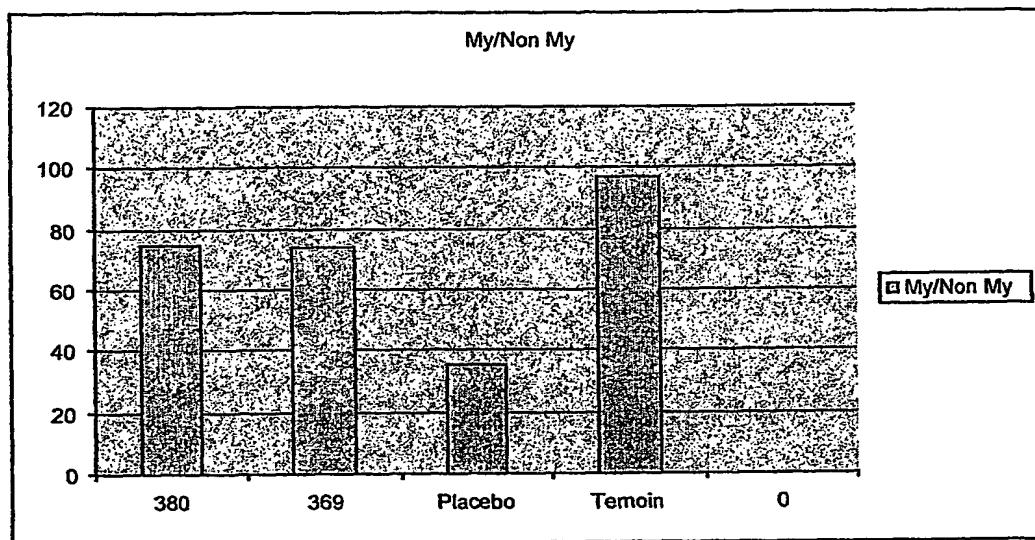


Figure 3

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



14 JAN 2005

(43) Date de la publication internationale  
22 janvier 2004 (22.01.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 2004/006911 A3

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
A61K 31/375, A61P 25/02

Marseille (FR). NORREL, Jean-Chrétien [FR/FR]; 14,  
rue Negresco, F-13008 Marseille (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR2003/002236

(74) Mandataires : BECKER, Philippe etc.; Cabinet Becker  
et Associes, 35, rue des Mathurins, F-75008 Paris (FR).

(22) Date de dépôt international : 15 juillet 2003 (15.07.2003)

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,  
SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,  
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Langue de dépôt : français

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet  
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,  
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,  
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(26) Langue de publication : français

Publiée :  
— avec rapport de recherche internationale

(30) Données relatives à la priorité :  
02/08966 16 juillet 2002 (16.07.2002) FR

(88) Date de publication du rapport de recherche  
internationale: 8 avril 2004

(71) Déposants (pour tous les États désignés sauf US) : UNIVERSITE DE LA MEDITERRANEE [FR/FR]; Jardin du Pharo, 58, boulevard Charles Livon, F-13284 Marseille Cedex 07 (FR). INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE [FR/FR]; 101, rue de Tolbiac, F-75654 Paris Cedex 13 (FR). ASSOCIATION FRANCAISE CONTRE LES MYOPATHIES [FR/FR]; Institut de Myologie, 47-83, boulevard de l'Hôpital, F-75651 Paris Cedex 13 (FR).

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(72) Inventeurs; et  
(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : FONTES, Michel [FR/FR]; 23, rue du Figuier, F-13710 Fuveau (FR). PASSAGE, Edith [FR/FR]; Résidence Ste Germaine, Bâtiment E, 17, boulevard Ste Germaine, F-13012 Marseille (FR). SANGEUDOLCE, Véronique [FR/FR]; Résidence Valmante, Bâtiment G, 151, traverse Gouffonne, F-13009

WO 2004/006911 A3

(54) Title: COMPOSITIONS INTENDED FOR THE TREATMENT OF PERIPHERAL NEUROPATHIES, PREPARATION THEREOF AND USES OF SAME

(54) Titre : COMPOSITIONS DESTINEES AU TRAITEMENT DES NEUROPATHIES PERIPHERIQUES, PREPARATION ET UTILISATIONS

(57) Abstract: The invention relates to the technical fields of biology, pharmacology and medicine and the inventive compositions are suitable for use, for example, in the human and animal health fields. More specifically, the invention relates to the use of a cAMP modulator in the preparation of compositions that are intended for the prevention or treatment of peripheral neuropathies. The invention further relates to tools and kits used to prepare the aforementioned compositions.

(57) Abrégé : La présente invention concerne les domaines techniques de la biologie, de la pharmacologie et de la médecine. Ses applications concernent notamment les domaines de la santé humaine et animale. Plus particulièrement, l'invention décrit l'utilisation d'un modulateur de l'AMPc tel que la vitamine C dans la préparation de compositions destinées à la prévention ou au traitement des neuropathies périphériques. Elle porte par ailleurs sur des outils et kits pour la préparation des compositions évoquées ci-dessus.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR/02236A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 A61K31/375 A61P25/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category <sup>*</sup>	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 890 638 A (ALBERT B CHATZINOFF; NATHAN MILLMAN; WILLIAM C MENDE; WILLIAM OROSHNIK) 7 March 1962 (1962-03-07) claim 1; examples 15,16 --- -/-	1-5, 9, 13-22

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the International filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

22 December 2003

Date of mailing of the International search report

05/01/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Tardi, C

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 97/02236

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; MATSUSHITA, KAZUO ET AL: "Experimentally-induced toxic effects in the retina upon the regeneration of visual purple" retrieved from STN Database accession no. 62:46556 HCA XP002236327 abstract &amp; NIPPON GANKA GAKKEI ZASSHI ( 1962 ), 66(9), 687-94,</p> <p>---</p>	1-5, 9, 13-22
X	<p>DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; GIUBILEO, MASSIMO: "A case of Guillain - Barre syndrome in a worker exposed to lead" retrieved from STN Database accession no. 49:80961 HCA XP002236328 abstract &amp; MED. LAVORO ( 1955 ), 46, 162-6,</p> <p>---</p>	1-4, 8, 9, 13-22
X	<p>VIKTORA P ET AL: "Treatment of Landry's ascending type of polyradiculoneuritis in a resuscitation department" BRATISLAVSKÉ LEKÁRSKE LISTY 1973, vol. 60, no. 6, 1973, pages 731-733, XP009008486 page 731, line 1-8 -page 733, line 3-5</p> <p>---</p>	1-4, 8, 9, 13-22
X	<p>EP 0 820 770 A (WOERWAG PHARMA GMBH) 28 January 1998 (1998-01-28) claims 8,11,14; examples 4,7</p> <p>---</p>	1-4, 8, 9, 13-22
X	<p>WANG HONG ET AL: "Experimental and clinical studies on the reduction of erythrocyte sorbitol-glucose ratios by ascorbic acid in diabetes mellitus." DIABETES RESEARCH AND CLINICAL PRACTICE, vol. 28, no. 1, 1995, pages 1-8, XP002236325 ISSN: 0168-8227 page 1, column 1, line 1 -column 2, line 5 page 7, column 2, line 14-26</p> <p>---</p> <p>-/-</p>	1-4, 8, 9, 13-22

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 02236

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GROBER U: "Orthomolecular medicine: Usefulness of micronutrients in diabetes mellitus" DEUTSCHE APOTHEKER ZEITUNG 14 FEB 2002 GERMANY, vol. 142, no. 7, 14 February 2002 (2002-02-14), pages 46-52, XP002236326 ISSN: 0011-9857 page 47, column 2, line 20-41 -page 49, column 2, line 22-51 ---	1-4,8,9, 13-22
X	EP 0 797 993 A (SIGMA TAU IND FARMACEUTI) 1 October 1997 (1997-10-01) claims 1,2,7,12; examples 1-12,14,15 ---	1-4,8,9, 13-22
X	WO 95 01096 A (SHAPIRO HOWARD K) 12 January 1995 (1995-01-12) claims 27,28,30,34; example 3 ---	1-4,8,9, 13-22
X	EP 0 694 302 A (SCOTIA HOLDINGS PLC) 31 January 1996 (1996-01-31)  claims 5,6,13; examples 7,8 ---	1-4, 8-10, 13-22
X	US 6 114 388 A (GEFFARD MICHEL) 5 September 2000 (2000-09-05) column 5, line 31-48; claims 1,4,14 -----	1-6, 13-22

## BOX I.2

Claims that were completely searched: 9, 9-12, 19-21

Claims that were incompletely searched: 1-3, 5-8, 13-18, 22

The current claims 1-3, 5-8, 13-18 and 22 relate to a compound characterised by a desirable attribute or property, namely an AMPc modulator.

The claims encompass all compounds that have this attribute or property, yet the application provides support (PCT Article 6) and/or the requisite disclosure (PCT Article 5) in the description for only a limited number of such compounds. In the present case the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it does not appear possible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought.

Regardless of the above, the claims also lack the requisite clarity since they attempt to define the compound in terms of the result which is to be achieved. This lack of clarity too is such that it is not possible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought. The search was therefore directed to the parts of the claims that appear to be clear, supported and disclosed, namely the parts relating to vitamin C or a derivative of the same, as defined in claims 4 and 9-12.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established cannot normally be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International patent family members

International Application No

PCT/FR/02236

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
GB 890638	A	07-03-1962	NONE		
EP 0820770	A	28-01-1998	DE EP	19629803 A1 0820770 A2	29-01-1998 28-01-1998
EP 0797993	A	01-10-1997	IT AT CA DE DE DK EP ES JP PT US ZA	RM960199 A1 219360 T 2200540 A1 69713431 D1 69713431 T2 797993 T3 0797993 A1 2177843 T3 10087483 A 797993 T 5998474 A 9702671 A	29-09-1997 15-07-2002 29-09-1997 25-07-2002 13-02-2003 07-10-2002 01-10-1997 16-12-2002 07-04-1998 29-11-2002 07-12-1999 14-01-1998
WO 9501096	A	12-01-1995	US AU AU CA EP JP WO	5668117 A 692454 B2 7214494 A 2166383 A1 0707446 A1 8512055 T 9501096 A1	16-09-1997 11-06-1998 24-01-1995 12-01-1995 24-04-1996 17-12-1996 12-01-1995
EP 0694302	A	31-01-1996	AU AU CA CN EP FI JP NO NZ RU SG US ZA	711482 B2 2176395 A 2152321 A1 1124138 A 0694302 A1 953180 A 8169823 A 952573 A 272428 A 2154473 C2 32379 A1 6069168 A 9505188 A	14-10-1999 11-01-1996 29-12-1995 12-06-1996 31-01-1996 29-12-1995 02-07-1996 29-12-1995 27-07-1997 20-08-2000 13-08-1996 30-05-2000 31-01-1996
US 6114388	A	05-09-2000	FR AT AU AU CA DE DE DK EP ES WO GR JP NZ PT	2727117 A1 202487 T 694825 B2 4181196 A 2205557 A1 69521521 D1 69521521 T2 792167 T3 0792167 A1 2161915 T3 9615810 A1 3036710 T3 10511643 T 297040 A 792167 T	24-05-1996 15-07-2001 30-07-1998 17-06-1996 30-05-1996 02-08-2001 25-04-2002 29-10-2001 03-09-1997 16-12-2001 30-05-1996 31-12-2001 10-11-1998 28-05-1999 28-12-2001

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No  
PCT/F/02236

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 7 A61K31/375 A61P25/02

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	GB 890 638 A (ALBERT B CHATZINOFF; NATHAN MILLMAN; WILLIAM C MENDE; WILLIAM OROSHNIK) 7 mars 1962 (1962-03-07) revendication 1; exemples 15, 16 ----	1-5, 9, 13-22

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

22 décembre 2003

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

05/01/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Tardi, C

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No  
PCT/FR/02236

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>DATABASE CA 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; MATSUSHITA, KAZUO ET AL: "Experimentally-induced toxic effects in the retina upon the regeneration of visual purple" retrieved from STN Database accession no. 62:46556 HCA XP002236327 abrégé &amp; NIPPON GANKA GAKKEI ZASSHI ( 1962 ), 66(9), 687-94,</p> <p>---</p>	1-5,9, 13-22
X	<p>DATABASE CA 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; GIUBILEO, MASSIMO: "A case of Guillain - Barre syndrome in a worker exposed to lead" retrieved from STN Database accession no. 49:80961 HCA XP002236328 abrégé &amp; MED. LAVORO ( 1955 ), 46, 162-6,</p> <p>---</p>	1-4,8,9, 13-22
X	<p>VIKTORA P ET AL: "Treatment of Landry's ascending type of polyradiculoneuritis in a resuscitation department" BRATISLAVSKE LEKARSKE LISTY 1973, vol. 60, no. 6, 1973, pages 731-733, XP009008486 page 731, ligne 1-8 -page 733, ligne 3-5</p> <p>---</p>	1-4,8,9, 13-22
X	<p>EP 0 820 770 A (WOERWAG PHARMA GMBH) 28 janvier 1998 (1998-01-28) revendications 8,11,14; exemples 4,7</p> <p>---</p>	1-4,8,9, 13-22
X	<p>WANG HONG ET AL: "Experimental and clinical studies on the reduction of erythrocyte sorbitol-glucose ratios by ascorbic acid in diabetes mellitus." DIABETES RESEARCH AND CLINICAL PRACTICE, vol. 28, no. 1, 1995, pages 1-8, XP002236325 ISSN: 0168-8227 page 1, colonne 1, ligne 1 -colonne 2, ligne 5 page 7, colonne 2, ligne 14-26</p> <p>---</p>	1-4,8,9, 13-22
		-/-

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No  
PCT/FR/02236

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'Indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	GROBER U: "Orthomolecular medicine: Usefulness of micronutrients in diabetes mellitus" DEUTSCHE APOTHEKER ZEITUNG 14 FEB 2002 GERMANY, vol. 142, no. 7, 14 février 2002 (2002-02-14), pages 46-52, XP002236326 ISSN: 0011-9857 page 47, colonne 2, ligne 20-41 -page 49, colonne 2, ligne 22-51 ---	1-4,8,9, 13-22
X	EP 0 797 993 A (SIGMA TAU IND FARMACEUTI) 1 octobre 1997 (1997-10-01) revendications 1,2,7,12; exemples 1-12,14,15 ---	1-4,8,9, 13-22
X	WO 95 01096 A (SHAPIRO HOWARD K) 12 janvier 1995 (1995-01-12) revendications 27,28,30,34; exemple 3 ---	1-4,8,9, 13-22
X	EP 0 694 302 A (SCOTIA HOLDINGS PLC) 31 janvier 1996 (1996-01-31) revendications 5,6,13; exemples 7,8 ---	1-4, 8-10, 13-22
X	US 6 114 388 A (GEFFARD MICHEL) 5 septembre 2000 (2000-09-05) colonne 5, ligne 31-48; revendications 1,4,14 ---	1-6, 13-22

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**Demande internationale n°  
PCT/FR 03/02236**Cadre I Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)**

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1.  Les revendications n°s \_\_\_\_\_ se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
2.  Les revendications n°s \_\_\_\_\_ se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:  
**voir feuille supplémentaire SUITE DES RENSEIGNEMENTS PCT/ISA/210**
3.  Les revendications n°s \_\_\_\_\_ sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

**Cadre II Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)**

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1.  Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2.  Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prétalent ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3.  Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n°s \_\_\_\_\_
4.  Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n°s \_\_\_\_\_

**Remarque quant à la réserve**

Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.

Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

**SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210**

**Suite du cadre I.2**

Revendications ayant fait l'objet d'une recherche complète:  
4, 9-12, 19-21

Revendications ayant fait l'objet d'une recherche incomplète:  
1-3, 5-8, 13-18, 22

Les revendications 1-3, 5-8, 13-18 et 22 présentes ont trait à un composé défini en faisant référence à une caractéristique ou propriété souhaitable, à savoir à un modulateur de l'AMPc.

Les revendications couvrent tous les composés présentant cette caractéristique ou propriété, alors que la demande ne fournit un fondement au sens de l'Article 6 PCT et/ou un exposé au sens de l'Article 5 PCT que pour un nombre très limité de tels composés. Dans le cas présent, les revendications manquent de fondement et la demande manque d'exposé à un point tel qu'une recherche significative sur tout le spectre couvert par les revendications est impossible. Indépendamment des raisons évoquées ci-dessus, les revendications manquent aussi de clarté. En effet, on a cherché à définir le composé au moyen du résultat à atteindre. Ce manque de clarté est, dans le cas présent, de nouveau tel qu'une recherche significative sur tout le spectre couvert par les revendications est impossible. En conséquence, la recherche n'a été effectuée que pour les parties des revendications dont l'objet apparaît être clair, fondé et suffisamment exposé, à savoir les parties concernant la vitamine C ou un dérivé de cette dernière, telles que définies dans la revendication 4 et 9-12.

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications, ou des parties de revendications, ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II.

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR/02236

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
GB 890638	A	07-03-1962	AUCUN		
EP 0820770	A	28-01-1998	DE EP	19629803 A1 0820770 A2	29-01-1998 28-01-1998
EP 0797993	A	01-10-1997	IT AT CA DE DE DK EP ES JP PT US ZA	RM960199 A1 219360 T 2200540 A1 69713431 D1 69713431 T2 797993 T3 0797993 A1 2177843 T3 10087483 A 797993 T 5998474 A 9702671 A	29-09-1997 15-07-2002 29-09-1997 25-07-2002 13-02-2003 07-10-2002 01-10-1997 16-12-2002 07-04-1998 29-11-2002 07-12-1999 14-01-1998
WO 9501096	A	12-01-1995	US AU AU CA EP JP WO	5668117 A 692454 B2 7214494 A 2166383 A1 0707446 A1 8512055 T 9501096 A1	16-09-1997 11-06-1998 24-01-1995 12-01-1995 24-04-1996 17-12-1996 12-01-1995
EP 0694302	A	31-01-1996	AU AU CA CN EP FI JP NO NZ RU SG US ZA	711482 B2 2176395 A 2152321 A1 1124138 A 0694302 A1 953180 A 8169823 A 952573 A 272428 A 2154473 C2 32379 A1 6069168 A 9505188 A	14-10-1999 11-01-1996 29-12-1995 12-06-1996 31-01-1996 29-12-1995 02-07-1996 29-12-1995 27-07-1997 20-08-2000 13-08-1996 30-05-2000 31-01-1996
US 6114388	A	05-09-2000	FR AT AU AU CA DE DE DK EP ES WO GR JP NZ PT	2727117 A1 202487 T 694825 B2 4181196 A 2205557 A1 69521521 D1 69521521 T2 792167 T3 0792167 A1 2161915 T3 9615810 A1 3036710 T3 10511643 T 297040 A 792167 T	24-05-1996 15-07-2001 30-07-1998 17-06-1996 30-05-1996 02-08-2001 25-04-2002 29-10-2001 03-09-1997 16-12-2001 30-05-1996 31-12-2001 10-11-1998 28-05-1999 28-12-2001